

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 12 月 20 日 (20.12.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/95921 A1

(51) 国際特許分類: A61K 35/78, 7/00, 31/70, A61P 1/16, 29/00, 37/06, 43/00, A23L 1/30

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05044

(22) 国際出願日: 2001 年 6 月 13 日 (13.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-178478 2000 年 6 月 14 日 (14.06.2000) JP
特願 2000-355907 2000 年 11 月 22 日 (22.11.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 岐阜セラツク製造所 (GIFU SHELLAC MFG. CO., LTD) [JP/JP]; 〒500-8618 岐阜県岐阜市加納西丸町 1 丁目 27 番地 Gifu (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 吉田 稔 (YOSHIDA, Minoru) [JP/JP]; 〒500-8618 岐阜県岐阜市加納西丸町 1 丁目 27 番地 株式会社 岐阜セラツク製造所内 Gifu (JP). 永井博式 (NAGAI, Hiroichi) [JP/JP]; 〒502-0061 岐阜県岐阜市長良竜東町 3 丁目 55 番地 Gifu (JP). 飯沼 宗和 (IINUMA, Munekazu) [JP/JP]; 〒500-8368 岐阜県岐阜市宇佐 4 丁目 3 番地 7 号 Gifu (JP).

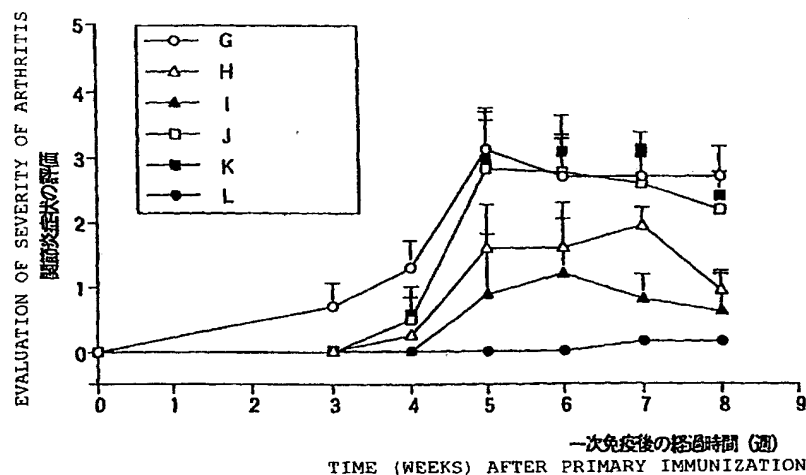
(74) 代理人: 弁理士 足立 勉 (ADACHI, Tsutomu); 〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦 2 丁目 9 番 27 号 名古屋繊維ビル 7 階 Aichi (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: CYTOKINE PRODUCTION INHIBITORS, AGENTS FOR PROTECTING AND PROMOTING LIVER FUNCTION, ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, IMMUNOSUPPRESSANTS, DRUGS, COSMETICS, FOODS AND FOOD MATERIALS

(54) 発明の名称: サイトカイン産生抑制剤、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、医薬品、化粧品、食品、及び食品素材



(57) Abstract: Highly safe cytokine production inhibitors, agents for protecting and promoting liver function, anti-inflammatory agents and immunosuppressants. Brazilian legume extract and periandrins, which are constituents thereof, have excellent characteristics of showing effects of inhibiting cytokine production and protecting and promoting liver function, an anti-inflammatory effect and an immunosuppressive effect without any harmful side effects. Thus, use of the Brazilian legume extract or periandrins as cytokine production inhibitors makes it

[続葉有]



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

possible to inhibit inflammations in various diseases such as rheumatoid arthritis. These substances are also usable as agents for protecting and promoting liver function, anti-inflammatory agents and immunosuppressants. Moreover, foods, cosmetics, sweeteners and food materials containing the Brazilian legume extract exert the effects as described above.

(57) 要約:

安全性の高いサイトカイン産生抑制剤、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、および免疫抑制剤である。ブラジルカンソウ抽出物及びその成分であるペリアンドリン類は、サイトカイン産生抑制作用、肝機能保護・亢進作用、抗炎症作用、および免疫抑制作用を有し、なお且つ有害な副作用がないという優れた特性を有する。従って、ブラジルカンソウ抽出物又はペリアンドリン類を、サイトカイン産生抑制剤として使用することにより、慢性関節リウマチ等の諸疾患の炎症を抑制することが可能であり、また、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、および免疫抑制剤として使用することができる。更に、ブラジルカンソウ抽出物を含む食品、化粧品、甘味料及び食品素材も、上記の効果を奏する。

明 細 書

サイトカイン産生抑制剤、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、医薬品、化粧品、食品、及び食品素材

技術分野

本発明は、例えば、サイトカイン産生抑制剤、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、医薬品、化粧品、食品、食品素材に関する。

背景技術

リウマチ等の自己免疫疾患、アレルギー、及びアトピー等による炎症は、サイトカインと呼ばれる白血球類の遊走促進因子の産生により助長される。

そこで、従来より、サイトカイン産生を抑制するため、プレドニゾン等のステロイド剤が使用されてきた。

しかし、ステロイド剤は強い副作用を持つため、連続投与が困難であるという欠点がある。

又、食経験のある植物や、生薬類の成分で、サイトカイン産生抑制作用の強いものは、基礎研究レベルでも報告されていない。

つまり、副作用がなく、サイトカイン産生抑制作用のある薬剤は、従来ほとんど存在せず、そのような薬剤が望まれていた。

ところで、カンゾウ（マメ科の亜高木）及びその含有成分であるグリチルリチンは、解毒作用及び組織修復促進を伴う抗炎症剤、抗アレルギー剤、肝機能保護剤として使用されてきた。

しかし、グリチルリチンは、コルチルステロイド代謝を阻害する作用があるために、副作用として偽アルドステロン症（ナトリウム貯留性の浮腫、高血圧）を起こすことがある。

そのため、カンゾウは、腎臓病や高血圧の患者には、長期にわたり投与することとはできないという欠点を有する。

そこで、カンゾウと同様の効果を持ち、なお且つ副作用を起こさない薬剤が望まれていた。

発明の開示

本発明は以上の点に鑑みなされたものであり、サイトカイン産生抑制作用、肝機能保護・亢進作用作用、抗炎症作用、および免疫抑制作用を有し、なお且つ副作用の弱い薬剤の提供を目的とするものである。又、上記薬剤を応用した医薬品、化粧品、食品、及び食品素材の提供を目的とするものである。

これまで、ブラジルカンゾウの主成分として、ペリアンドリン類およびペリアンドラドゥルシン類が報告されている。これらは、いずれもカンゾウの成分であるグリチルリチンと構造類似の配糖体であり、グリチルリチンと同様な作用を有することが予想されるが、その生理活性についてはほとんど報告されていない。

本発明者らは、ブラジルカンゾウ抽出物及びその成分であるペリアンドリン類が、サイトカイン産生抑制作用及び肝機能の保護・亢進作用を持つことを発見し、本発明を完成した。

また、本発明者らは、ブラジルカンゾウ抽出物及びその成分であるペリアンドリン類が、抗炎症作用及び免疫抑制作用を持つことを発見し、本発明を完成した。

尚、ブラジルカンゾウ抽出物とは、例えば、エタノール等の抽出溶媒を用いて抽出したものである。

(1) 請求項1の発明は、ペリアンドリン類を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤を要旨とする。

ペリアンドリン類は、サイトカイン産生抑制作用があるため、本発明のサイトカイン産生抑制剤は、サイトカイン産生を抑制し、抗炎症剤としての効果を奏する。

従って、本発明のサイトカイン産生抑制剤は、サイトカインによって症状が助長される疾患である、異物による細胞の障害（例えば、細菌、薬毒物、アルコール類による障害）、自己免疫性疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病等）、アトピー、アレルギー、及び花粉症等の炎症を抑える効果を有する。

また、ペリアンドリン類は、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性を阻害しない。

この11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性阻害があると、コルチルステロイド代謝が阻害され、偽アルドステロン症（ナトリウム貯留性の浮腫、高血圧）が起きるとされている。

従って、ペリアンドリン類を含有する本発明のサイトカイン産生抑制剤は、偽アルドステロン症の原因となることがなく、例えば、腎臓病や高血圧の患者にも、長期にわたり投与することはできるという特長を有する。

更に、本発明のサイトカイン産生抑制剤は、例えば、ブラジルカンゾウ抽出物から、吸着クロマトグラフィー担体に保持される成分を分離することにより得られたペリアンドリン類を配合することにより製造することができる。

この場合、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれる多糖類が、サイトカイン産生抑制剤中に入ることがないので、サイトカイン産生抑制剤にカビが生じにくくなるという利点が得られる。

・前記ペリアンドリン類としては、例えば、ペリアンドリンⅠ（PD-I）、ペリアンドリンⅡ（PD-II）、ペリアンドリンⅢ（PD-III）、ペリアンドリンⅣ（PD-IV）等がある。

・尚、サイトカインとは、細胞由来の糖たんぱく質で、他の細胞に作用する生体内因性物質であり、インターロイキン、インターフェロン、リンホカイン、モノカインおよび腫瘍壊死因子などの総称である。

細胞が細菌、薬毒物、アルコール等により傷害を受けた場合、あるいは、リュ

ウマチ、膠原病等の自己免疫疾患の場合、マクロファージ等の食細胞が活性化し、自己消化作用をなし、炎症を引き起こす。その時、白血球類の遊走促進因子の一種であるサイトカインが産生されるが、サイトカインには、免疫反応を促す因子が多いため、その産生量が多い場合には、食細胞の集合を促進し、更に炎症を著しくする。

(2) 請求項 2 の発明は、

ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤を要旨とする。

本発明のサイトカイン産生抑制剤は、例えば、ブラジルカンゾウの乾燥根茎部から、アルコールにより抽出した抽出液を、濾過後、乾燥して得られる抽出物、またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を含有する。

ブラジルカンゾウ抽出物は、サイトカイン産生抑制作用があるため、本発明のサイトカイン産生抑制剤は、サイトカイン産生を抑制し、抗炎症剤としての効果を奏する。

異物による細胞の障害（例えば、細菌、薬毒物、アルコール類による障害）、自己免疫性疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病等）、アトピー、アレルギー、及び花粉症等の疾患の症状である炎症は、サイトカインによって助長されている場合が多い。そのため、本発明のサイトカイン産生抑制剤は、前記の諸疾患の炎症を抑える効果を有する。

又、ブラジルカンゾウ抽出物は、日本国内において甘味料として食品添加物リストに掲載されている物質であり、有害な副作用がないという長所を有する。

(3) 請求項 3 の発明は

前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項 2 に記載のサイトカイン産生抑制剤を要旨とする。

本発明のサイトカイン産生抑制剤は、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれるペリアンドリン類を含有することにより、サイトカイン産生抑制効果を奏する。

従って、本発明のサイトカイン産生抑制剤は、前記請求項1のサイトカイン産生抑制剤と同様に、サイトカインによって症状が助長される疾患である、異物による細胞の障害、自己免疫性疾患、アトピー、アレルギー、及び花粉症等の炎症を抑える効果を有する。

また、このサイトカイン産生抑制剤は、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性を阻害しないので、偽アルドステロン症の原因とならず、例えば、腎臓病や高血圧の患者にも、長期にわたり投与することはできるという特長を有する。

更に、このサイトカイン産生抑制剤は、有害な副作用がないので、例えば、自己免疫疾患の治療や臓器移植後の処置において、長期間投与しても、従来のステロイド剤のように副作用が出ることがない。

(4) 請求項4の発明は、

前記請求項1～3のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を、抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する医薬品を要旨とする。

本発明の医薬品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物の一種以上の成分を含有するため、サイトカイン産生抑制作用を有し、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、及び花粉症の症状軽減の効果を奏する。

又、本発明の医薬品は、有害な副作用がないという長所を有する。

- ・本発明の医薬品は、例えば、経口剤、外用剤、注射剤、吸入剤、点鼻、点眼剤等として使用することができる。

- ・本発明の医薬品は、例えば、錠剤、液剤、注射剤、軟膏、クリーム、ローション、エアゾール剤、座剤等の剤型とすることができる。

- ・本発明の医薬品は、例えば、抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピーの効果を奏する他の成分と混合して成るものとすることができる。

(5) 請求項5の発明は、

前記請求項1～3のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を抗炎症、抗ア

レルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する化粧料を要旨とする。

本発明の化粧料は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物的一种以上の成分を含有するため、サイトカイン産生抑制作用を有し、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、花粉症の症状軽減の効果を奏する。

そのため、本発明の化粧料を使用することにより、例えば、アレルギー症状や炎症による皮膚のかゆみ、痛みを改善でき、又、アトピー症状を伴う人でも、本発明の化粧料を使用することができる。

更に、本発明の化粧料は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の化粧料は、例えば、クリーム、軟膏、ローション、乳液、固形状、散剤等の剤型とすることができる。

・本発明の化粧料としては、例えば、化粧水、乳液、美容液、保湿クリーム、等の基礎化粧品、日焼け止めクリーム、日焼け止めローション、日焼けオイル、カーマインローション等のサンケア商品、ファンデーション、アイライナー、マスカラ、アイカラー、チークカラー、口紅などのメイクアップ化粧料、洗顔料、ボディーシャンプー、ヘアシャンプー等の洗顔料、香水、防臭制汗剤等がある。

(6) 請求項6の発明は、

前記請求項1～3のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する食品を要旨とする。

本発明の食品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物的一种以上の成分を含有するため、サイトカイン産生抑制作用を有し、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、花粉症の症状軽減の効果を奏する。

そのため、本発明の食品を摂取することにより、例えば、アトピー、花粉症等の炎症性の諸症状を改善することができる。

又、本発明の食品は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の食品としては、例えば、お茶、清涼飲料水、ガムやキャンディー等の口腔用組成物、かまぼこ、ちくわ等の水産練り製品、ソーセージ、ハム等の畜

産製品、洋菓子類、和菓子類、生麺、ゆで麺等の麺類、ソース、醤油、たれ等の調味料、漬け物、総菜等の一般的な飲食品がある。

・本発明の食品は、本発明の効果を損なわない範囲内で、食品に一般的に用いられる各種成分、例えば、砂糖、練乳、小麦粉、ショートニング、食塩、ブドウ糖、鶏卵、バター、マーガリン、水飴、カルシウム、鉄分、ビタミン類、調味料、香辛料等と共に配合したものとすることができる。

(7) 請求項7の発明は、

前記請求項1～3のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する食品素材を要旨とする。

本発明の食品素材は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物の一種以上の成分を含有するため、サイトカイン産生抑制作用を有し、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、花粉症の症状軽減の効果を奏する。

従って、本発明の食品素材を配合した食品を摂取することにより、例えば、花粉症、アトピー等の炎症性の諸症状を改善することができる。

又、本発明の食品素材は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の食品素材としては、例えば、甘味料がある。

・本発明の食品素材は、食品に一般的に用いられる各種成分（例えば、砂糖、練乳、小麦粉、ショートニング、食塩、ブドウ糖、鶏卵、バター、マーガリン、水飴、カルシウム、鉄分、ビタミン類、調味料、香辛料等）と共に配合したものとすることができる。

・本発明の食品素材は、種々の飲食品（例えば、お茶、清涼飲料水、ガムやキャンディー等の口腔用組成物、かまぼこ、ちくわ等の水産練り製品、ソーセージ、ハム等の畜産製品、洋菓子類、和菓子類、生麺、ゆで麺等の麺類、ソース、醤油、たれ等の調味料、漬け物、総菜等）に添加して使用することができる。

(8) 請求項8の発明は、

ペリアンドリン類を有効成分として含有する肝機能保護・亢進剤を要旨とす

る。

ペリアンドリン類には、肝機能保護・亢進の作用があるため、ペリアンドリン類を有効成分として含む本発明は、肝機能保護・亢進の効果を奏する。

又、肝臓に障害がある場合には、サイトカインが産生されるが、本発明の肝機能保護・亢進剤は、肝機能を保護・亢進することによって、サイトカインの産生を抑え、例えば、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、及び花粉症の症状の軽減等の効果を奏する。

つまり、本発明の肝機能保護・亢進剤は、従来使用されてきたカンゾウ抽出物と同種の効果を奏し、なお且つ、カンゾウの様な副作用がない。

そのため、例えば、腎臓病や高血圧等の疾患を持ち、カンゾウの長期投与ができない人にも、本発明の肝機能保護・亢進剤は長期投与が可能である。

更に、本発明の肝機能保護・亢進剤は、例えば、ブラジルカンゾウ抽出物から分離精製したペリアンドリン類を配合したものとすることができる。その場合には、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれる多糖類が、肝機能保護・亢進剤中に入ることがないので、肝機能保護・亢進剤にカビが生じにくくなるという利点が得られる。

・前記ペリアンドリン類としては、例えば、ペリアンドリンⅠ（PD-I）、ペリアンドリンⅡ（PD-II）、ペリアンドリンⅢ（PD-III）、ペリアンドリンⅣ（PD-IV）等がある。

（９）請求項９の発明は、

ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を、有効成分として含有する肝機能保護・亢進剤を要旨とする。

本発明の肝機能保護・亢進剤は、例えば、ブラジルカンゾウの乾燥根茎部からアルコールにより抽出した抽出液を、濾過後、乾燥して得られる抽出物、またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を含有する。

ブラジルカンゾウ抽出物には、肝機能保護・亢進の作用があるため、ブラジル

カンゾウ抽出物を有効成分として含む本発明は、肝機能保護・亢進の効果を奏する。

又、肝臓に障害がある場合には、サイトカインが産生されるが、本発明の肝機能保護・亢進剤は、肝機能を保護・亢進することによって、サイトカインの産生を抑え、例えば、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、及び花粉症の症状の軽減等の効果を奏する。

つまり、本発明の肝機能保護・亢進剤は、従来使用されてきたカンゾウ抽出物と同種の効果を奏し、なお且つ、カンゾウの様な副作用がない。

そのため、例えば、腎臓病や高血圧等の疾患を持ち、カンゾウの長期投与ができない人にも、本発明の肝機能保護・亢進剤は長期投与が可能である。

(10) 請求項10の発明は、

前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項9に記載の肝機能保護・亢進剤を要旨とする。

本発明の肝機能保護・亢進剤は、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれるペリアンドリン類を含有する。

従って、この肝機能保護・亢進剤は、前記請求項8に記載の肝機能保護・亢進剤と同様に、肝機能を保護・亢進することによって、サイトカインの産生を抑え、例えば、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、及び花粉症の症状の軽減等の効果を奏する。

また、この肝機能保護・亢進剤は、副作用（例えば偽アルドステロン症）がないため、例えば、腎臓病や高血圧等の疾患を持ち、カンゾウの長期投与ができない人にも、本発明の肝機能保護・亢進剤は長期投与が可能である。

(11) 請求項11の発明は、

前記請求項8～10のいずれかに記載の肝機能保護・亢進剤を、肝機能保護・亢進有効成分として含有する医薬品を要旨とする。

本発明の医薬品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその

抽出物の一種以上の成分を含有するため、肝機能保護・亢進作用を有する。

又、本発明の医薬品は、肝機能を保護・亢進することによって、サイトカインの産生を抑え、例えば、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、及び花粉症の症状の軽減等の効果を奏する。

更に、本発明の医薬品は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の医薬品は、前記請求項 4 に記載の医薬品と同様に、種々の剤型とすることができ、又、他の成分と混合してなるものとすることができる。

(12) 請求項 12 の発明は、

前記請求項 8 ～ 10 のいずれかに記載の肝機能保護・亢進剤を、肝機能保護・亢進有効成分として含有する食品を要旨とする。

本発明の食品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物の一種以上の成分を含有するため、肝機能保護・亢進作用を有する。

又、本発明の食品は、肝機能を保護・亢進することによって、サイトカインの産生を抑え、例えば、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、及び花粉症の症状の軽減等の効果を奏する。

従って、本発明の食品を摂取することにより、肝機能を保護・亢進するとともに、例えば、花粉症、アトピー等の炎症性の諸症状を改善することができる。

又、本発明の食品は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の食品としては、前記請求項 6 に記載の食品と同様に、種々の種類があり、又、他の成分を配合したものとすることができる。

(13) 請求項 13 の発明は、

前記請求項 8 ～ 10 のいずれかに記載の肝機能保護・亢進剤を肝機能保護有効成分として含有する食品素材を要旨とする。

本発明の食品素材は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物の一種以上の成分を含有するため、肝機能保護・亢進作用を有する。

又、本発明の食品素材は、肝機能を保護・亢進することによって、サイトカイ

ンの産生を抑え、例えば、抗炎症、抗アレルギー、抗アトピー、及び花粉症の症状の軽減等の効果を奏する。

従って、本発明の食品素材を配合した食品を摂取することにより、肝機能を保護・亢進するとともに、例えば、花粉症、アトピー等の炎症性の諸症状を改善することができる。

又、本発明の食品素材は、有害な副作用がないという長所を有する。

- ・本発明の食品素材としては、例えば、甘味料がある。
- ・本発明の食品素材は、前記請求項 7 に記載の食品素材と同様に、種々の成分を配合したものとすることができ、又、種々の食品に添加して使用することが出来る。

(14) 請求項 14 の発明は、

ペリアンドリン類を有効成分として含有する抗炎症剤を要旨とする。

本発明の抗炎症剤は、ペリアンドリン類を含有することにより、抗炎症効果を奏する。

特に本発明の抗炎症剤は、例えば、サイトカインの産生を抑えることにより、自己免疫疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）により発症する炎症を抑制する効果を有する。

また、本発明の抗炎症剤は、有害な副作用がないという長所を有する。そのため、例えば、自己免疫疾患の治療や臓器移植後の処置において、長期間投与しても、従来のステロイド剤のように副作用が出ることがない。

更に、本発明の抗炎症剤は、例えば、ブラジルカンゾウ抽出物から分離精製したペリアンドリン類を配合したものとすることができる。その場合には、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれる多糖類が、抗炎症剤中に入ることがないので、抗炎症剤にカビが生じにくくなるという利点を得られる。

- ・前記ペリアンドリン類としては、例えば、ペリアンドリン I (PD-I)、

ペリアンドリン II (PD-II)、ペリアンドリン III (PD-III)、ペリアンドリン IV (PD-IV) 等がある。

(15) 請求項 15 の発明は、

ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を有効成分として含有する抗炎症剤を要旨とする。

本発明の抗炎症剤は、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、抗炎症効果を奏する。

特に本発明の抗炎症剤は、例えば、サイトカインの産生を抑えることにより、自己免疫疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）により発症する炎症を抑制する効果を有する。

また、本発明の抗炎症剤は、有害な副作用がないという長所を有する。そのため、例えば、自己免疫疾患の治療や臓器移植後の処置において、長期間投与しても、従来のステロイド剤のように副作用が出ることがない。

・前記一種以上の成分としては、例えば、ペリアンドリン I、II、III、IV および V、ペリアンドラドゥルシン A、B および C、およびこれらの非糖体などのトリテルペノイド配糖体やトリテルペノイド非糖体が挙げられる。つまり、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれるトリテルペノイド配糖体及び／またはトリテルペノイド非糖体が挙げられる。

(16) 請求項 16 の発明は、

前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項 15 に記載の抗炎症剤を要旨とする。

本発明の抗炎症剤は、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれるペリアンドリン類を含有することにより、抗炎症効果を奏する。

また、本発明の抗炎症剤は、前記請求項 14 に記載の抗炎症剤と同様に、例えば、サイトカインの産生を抑えることにより、自己免疫疾患（例えば、リウマチ

(例えば慢性関節リウマチ)、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー)により発症する炎症を抑制する効果を有する。

更に、本発明の抗炎症剤は、有害な副作用がないので、例えば、自己免疫疾患の治療や臓器移植後の処置において、長期間投与しても、従来のステロイド剤のように副作用が出ることがない。

(17) 請求項17の発明は、

ペリアンドリン類を有効成分として含有する免疫抑制剤を要旨とする。

本発明の免疫抑制剤は、ペリアンドリン類を含有することにより、自己免疫疾患(例えば、ヒトの免疫系が、遺伝的素因や、ハプテンと呼ばれる低分子の外因子の関与により、自己を抗原として認識することに因る疾患(例えば、リウマチ(例えば慢性関節リウマチ)、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー)に対して、その症状を軽減する効果を有する。

特に、この免疫抑制剤は、投与を中止した後に生じる症状の悪化(リバウンド減少)が起こりにくいという特長を有する。

また、本発明の免疫抑制剤は、前記請求項14に記載の抗炎症剤と同様に、有害な副作用がないため、長期間の投与が可能であるという長所を有する。

更に、本発明の免疫抑制剤は、例えば、ブラジルカンゾウ抽出物から分離精製したペリアンドリン類を配合したものとすることができる。その場合には、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれる多糖類が、免疫抑制剤中に入ることがないので、免疫抑制剤にカビが生じにくくなるという利点が得られる。

・前記ペリアンドリン類としては、例えば、ペリアンドリンⅠ(PD-I)、ペリアンドリンⅡ(PD-II)、ペリアンドリンⅢ(PD-III)、ペリアンドリンⅣ(PD-IV)等がある。

(18) 請求項18の発明は、

ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を有効成分として含有する免疫抑制剤を要旨とする。

本発明の免疫抑制剤は、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種以上成分を含有することにより、自己免疫疾患（例えば、ヒトの免疫系が、遺伝的素因や、ハプテンと呼ばれる低分子の外因子の関与により、自己を抗原として認識することに因る疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）に対して、その症状を軽減する効果を有する。

また、本発明の免疫抑制剤は、有害な副作用がないため、長期間の投与が可能であるという長所を有する。

・前記一種以上の成分としては、例えば、ペリアンドリンⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ およびⅤ、ペリアンドラドゥルシンA、BおよびC、およびこれらの非糖体などのトリテルペノイド配糖体やトリテルペノイド非糖体が挙げられる。つまり、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれるトリテルペノイド配糖体及び／またはトリテルペノイド非糖体が挙げられる。

（１９）請求項１９の発明は、

前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項１８に記載の免疫抑制剤を要旨とする。

本発明の免疫抑制剤は、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれる一種以上の成分として、ペリアンドリン類を含有することにより、自己免疫疾患（例えば、ヒトの免疫系が、遺伝的素因や、ハプテンと呼ばれる低分子の外因子の関与により、自己を抗原として認識することに因る疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）に対して、その症状を軽減する効果を有する。

また、本発明の免疫抑制剤は、請求項１７に記載の免疫抑制剤と同様に、有害な副作用がないため、長期間の投与が可能であるという長所を有する。

（２０）請求項２０の発明は、

前記請求項１２～１４のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含

有する医薬品を要旨とする。

本発明の医薬品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、抗炎症効果を奏する。

特に本発明の医薬品は、自己免疫疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）により発症する炎症を抑制する効果を有する。

また、本発明の抗炎症剤は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の医薬品は、前記請求項 4 に記載の医薬品と同様に、種々の剤型とすることができ、又、他の成分と混合してなるものとすることができる。

（21）請求項 21 の発明は、

前記請求項 14～16 のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含有する化粧料を要旨とする。

本発明の化粧料は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、抗炎症効果（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー等の自己免疫疾患に因る炎症を抑える効果）を有する。

そのため、本発明の化粧料を使用することにより、例えば、上記諸症状による炎症を抑えることができる。

また、本発明の化粧料は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の化粧料は、前記請求項 5 に記載の化粧料と同様に、種々の剤型とすることができ、また、種々の製品とすることができる。

（22）請求項 22 の発明は、

前記請求項 14～16 のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含有する食品を要旨とする。

本発明の食品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、抗炎症効果（例えば、

リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー等の自己免疫疾患に因る炎症を抑える効果）を有する。

そのため、本発明の食品を摂取することにより、例えば、上記諸症状に因る炎症を抑えることができる。

また、本発明の食品は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の食品としては、前記請求項 6 に記載の食品と同様に、種々の種類があり、また、他の成分を配合したものとすることができる。

（23）請求項 23 の発明は、

前記請求項 14～16 のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含有する食品素材を要旨とする。

本発明の食品素材は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、抗炎症効果（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー等の自己免疫疾患に因る炎症を抑える効果）を有する。

そのため、本発明の食品素材を摂取することにより、例えば、上記諸症状に因る炎症を抑えることができる。

・本発明の食品素材としては、例えば、甘味料がある。

・本発明の食品素材は、前記請求項 7 に記載の食品素材と同様に、種々の成分を配合したものとすることができ、また、種々の食品に添加して使用することができる。

（24）請求項 24 の発明は、

前記請求項 17～19 のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する医薬品を要旨とする。

本発明の医薬品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、免疫抑制効果を奏する。

そのため、本発明の医薬品は、自己免疫疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）の発症を抑制し、また、その症状を軽減する効果を有する。

また、本発明の免疫抑制剤は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の医薬品は、前記請求項 4 に記載の医薬品と同様に、種々の剤型とすることができ、又、他の成分と混合してなるものとすることができる。

（25）請求項 25 の発明は、

前記請求項 17～19 のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する化粧料を要旨とする。

本発明の化粧料は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、免疫抑制効果を奏する。

そのため、本発明の化粧料を使用することにより、自己免疫疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）の発症を抑制し、また、その症状を軽減することができる。

また、本発明の化粧料は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の化粧料は、前記請求項 5 に記載の化粧料と同様に、種々の剤型とすることができ、また、種々の製品とすることができる。

（26）請求項 26 の発明は、

前記請求項 15～17 のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する食品を要旨とする。

本発明の食品は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、免疫抑制効果を有する。

そのため、本発明の食品を摂取することにより、自己免疫疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）の発症を抑制し、また、その症状を軽減することができる。

また、本発明の食品は、有害な副作用がないという長所を有する。

・本発明の食品としては、前記請求項 6 に記載の食品と同様に、種々の種類があり、また、他の成分を配合したものとすることができる。

(27) 請求項 27 の発明は、

前記請求項 15～17 のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する食品素材を要旨とする。

本発明の食品素材は、ペリアンドリン類、ブラジルカンゾウ抽出物、またはその抽出物に含まれる一種類以上の成分を含有することにより、免疫抑制効果を有する。

そのため、本発明の食品素材を摂取することにより、自己免疫疾患（例えば、リウマチ（例えば慢性関節リウマチ）、全身性紅斑性狼瘡、膠原病、多発性硬化症、アトピー）の発症を抑制し、また、その症状を軽減することができる。

・本発明の食品素材としては、例えば、甘味料がある。

・本発明の食品素材は、前記請求項 7 に記載の食品素材と同様に、種々の成分を配合したものとすることができ、また、種々の食品に添加して使用することができる。

図面の簡単な説明

図 1 は、実験例 1 における実験方法の説明図であり、

図 2 は、実験例 2 におけるマウスの体重の推移を示す説明図であり、

図 3 は、実験例 2 における関節炎症状の評価値の推移を示す説明図であり、

図 4 は、実験例 2 における足趾の腫脹の推移を示す説明図であり、

図 5 は、実験例 3 における脳脊髄炎の評価値の推移を示す説明図であり、

図 6 は、実験例 4 におけるラットの体重の推移を示す説明図であり、

図 7 は、実験例 4 における脳脊髄炎の評価値の推移を示す説明図であり、

図 8 は、実験例 5 における副作用としてのヒドロキシステロイド脱水素酵素阻

害作用を比較した説明図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明におけるサイトカイン産生抑制剤、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、医薬品、化粧品、食品、及び食品素材の実施の形態の例を説明する。

a) まず、実施例及び比較例において得られた抽出物等について説明する。

(実施例 1)

ブラジルカンゾウの抽出を以下①～⑤のように行った。そして、この抽出工程を 3 回繰り返した。

①ブラジルカンゾウ乾燥根茎部 300 g を粉碎後、30 wt % エタノール 900 g を用いて、環流温度下で 1 時間抽出する。

②前記①で得られた抽出液を吸引濾過し、固液分離を行う。

③前記②で得られた固層を、再び前記①の様に抽出した後、前記②の様に固液分離する。

④前記③で得られた固層を、再び前記①の様に抽出した後、前記②の様に固液分離する。

⑤前記①③④で得られた抽出液を全て併せて、減圧濃縮後、スプレードライにより乾固し、抽出物を得る。

上記の方法で得られた抽出物の平均収量と、収量の標準偏差は、それぞれ、10.3 g、0.49 g であった。

このブラジルカンゾウ抽出物は、後の実験例からも明らかなように、サイトカイン産生抑制作用と肝機能保護・亢進作用を有する。従って、このブラジルカンゾウ抽出物は、サイトカイン産生抑制剤、肝機能保護・亢進剤、医薬品、化粧品、食品、及び食品素材として用いることができる。

(実施例 2)

ブラジルカンゾウの抽出を、基本的には前記実施例 1 と同様に行い、抽出物を得た。但し、抽出には、20 wt % エタノール 900 g を用いた。。

上記の方法で得られた抽出物の平均収量と、収量の標準偏差は、それぞれ、15.3 g、2.11 g であった。

このブラジルカンゾウ抽出物は、後の実験例からも明らかなように、抗炎症作用と免疫抑制作用を有する。従って、このブラジルカンゾウ抽出物は、抗炎症剤、免疫抑制剤、医薬品、化粧品、食品、および食品素材として用いることができる。

(実施例 3)

前記実施例 2 で得られたブラジルカンゾウ抽出物を以下の①～④方法で分画した。

①ブラジルカンゾウ抽出物 575 g を 20 v/v % メタノール水溶液に溶解し、イオン交換樹脂（ダイヤイオン HP-20、三菱化学株式会社製）を充填したカラム（300×400 mm）に導入し、20 v/v % メタノール水溶液で吸着洗浄した。

②前記①で得られた洗浄成分を減圧乾固し、固型分（B.L. 1 画分）106 g を得た。

③カラムを 50 v/v % メタノール水溶液で洗浄し、その洗浄液を減圧乾固することにより、固型分（B.L. 2 画分）63.4 g を得た。

④カラムを 80 v/v % メタノール水溶液で洗浄し、その洗浄液を減圧乾固することにより、固型分（B.L. 3 画分）296 g を得た。

この B.L. 3 画分にペリアンドリン類が含まれていることを、以下の方法で確認した。

つまり、後述する実施例 4 で得た精製ペリアンドリンを標品とし、2 種の展開溶媒（ひとつは、クロロホルム、メタノール、水、酢酸を、70 : 35 : 5 : 5 の比率で含む溶媒、他の 1 つは、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、水、エタノール、ジエチルアミンを、20 : 10 : 8 : 1 : 0.3 の比率で含む溶媒）

を用いたシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより確認した。

このB L、3画分（ブラジルカンゾウ抽出物に含まれる成分であって、ペリアンドリン類を含む成分）は、後述する実験例4に示す様に、優れた免疫抑制作用を有する。

（実施例4）

前記実施例1又は2で得られた抽出物から、カラムクロマトグラフィーを用いた常法の分離精製方法により、精製ペリアンドリン（PD-I、PD-II、PD-III、PD-IV）を得た。

得られたPD-I、PD-II、PD-III、PD-IVは、それぞれ、核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルを測定することにより、単一であることを確認した。

この実施例4で得られたペリアンドリン類（PD-I、PD-II、PD-III、PD-IV）は、それぞれ、後述する実験例5に示す様に、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性に対する阻害作用が低い。

そのため、これらのペリアンドリン類は、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性の阻害が原因であるとされている、偽アルドステロン症を生じさせることがない。

また、これらのペリアンドリン類は、後述する実験例6に示す様に、サイトカイン産生抑制作用、肝機能保護・亢進作用、抗炎症効果、及び免疫抑制効果を有する

（実施例5）

前記実施例2で得たブラジルカンゾウ抽出物から、以下①～④の方法により、精製ペリアンドリン（PD-I、PD-II、PD-III、PD-IV）を得た。

①ブラジルカンゾウ抽出物に、4-ニトロベンジルブロマイド（東京化成工業化学製）、溶媒としてのジメチルホルムアルデヒド、及び臭化水素補足剤としてのトリエチルアミンを加え、常法に従って、4-ニトロベンジル化を行った。

この工程により、4-ニトロベンジル化したPD-I、PD-II、PD-III、PD-IVが得られた。

②前記①の反応後、ジメチルホルムアルデヒドを減圧蒸留し、4-ニトロベンジル化したPD-I、PD-II、PD-III、PD-IVを含む反応生成物を酢酸エチルで抽出した。

③前記②で得られた酢酸エチル抽出物から、シリカゲル（ワコーゲルC-200、和光純薬株式会社製）及びオクタデシルシラン（クロマトレックス、富士シリシア株式会社製）を用いたクロマトグラフィーにより、4-ニトロベンジル化したPD-I、PD-II、PD-III、PD-IVを分離精製した。

④前記③で得られた、4-ニトロベンジル化したPD-I、PD-II、PD-III、PD-IVを酢酸溶媒に溶解させ、亜鉛粉末を添加する方法により、脱ニトロベンジル化反応を行い、精製ペリアンドリン（PD-I、PD-II、PD-III、PD-IV）を得た。

この実施例5で得られたペリアンドリン類は、前記実施例4で得られたペリアンドリン類と同様に、11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性に対する阻害作用が低く、偽アルドステロン症を生じさせることがない。

また、これらの実施例4又は実施例5で得られたペリアンドリン類は、後述する実験例6からも明らかなように、サイトカイン産生抑制作用、肝機能保護・亢進作用、抗炎症効果、及び免疫抑制効果を有する

（比較例1）

前記実施例1と同様にして、中国産カンゾウの抽出を行った。

尚、中国カンゾウは、従来、肝機能保護剤として使用されてきたカンゾウの代表的な品種である。

上記の方法で得られた抽出物の平均収量と、収量の標準偏差は、それぞれ、27.0g、1.03gであった。

（比較例2）

前記実施例 2 と同様にして、中国産カンゾウの抽出を行った。

上記の方法で得られた抽出物の平均収量と、収量の標準偏差は、それぞれ、28.5 g、2.18 g であった。

b) 次に、本実施例で得られた抽出物の効果を確認するために行った試験について説明する。

(実験例 1)

具体的には、実施例 1 及び比較例 1 で得られた抽出物のサイトカイン産生抑制作用と、GOT 活性低下作用を以下の実験により調べた。その実験手順を図 1 に示す。

①実験に用いるマウスの準備

実験には、体重 18 - 20 g の雄生 dd y マウス（日本エスエルシー）を使用した。そして、それぞれ 8 匹のマウスから成る 6 群を、それぞれ A 群、B 群、C 群、D 群、E 群、F 群とした。

② Propionivacterium acnes 懸濁液の投与

上記の全てのマウスに、一匹あたり 0.5 mg の Propionivacterium acnes 懸濁液を静脈内投与し、肝障害を惹起した。

③ブラジルカンゾウ抽出物及び比較試料の投与

A 群のマウスには、薬物を含まない溶媒のみを投与した。

B 群及び C 群のマウスには、実施例 1 で得られたブラジルカンゾウ抽出物を、前記②における Propionivacterium acnes 懸濁液の投与の 1, 3, 5, 7 日後に、合計 4 回腹腔内投与した。一回あたりの投与量はいずれも 25 mg とした。

D 群及び E 群のマウスには、比較例 1 で得られた中国カンゾウ抽出物を、前記②における Propionivacterium acnes 懸濁液の投与の 1, 3, 5, 7 日後に、合計 4 回腹腔内投与した。一回あたりの投与量はいずれも 25 mg とした。

F 群のマウスには、それぞれ一匹あたり 5 mg の酢酸プレドニゾロンを、前記②における Propionivacterium acnes 懸濁液の投与の 1, 3, 5, 7 日後に、合計

4 回腹腔内投与した。

尚、酢酸プレドニゾロンは、従来サイトカイン産生抑制剤として使用されてきたプレドニゾロンの代表的な一種である。

④血液の採取

全てのマウスについて、前記②における4回目の投与の30分後に（A群のマウスについては、他の群のマウスと同時期に）、リポポリサッカライド10 μ gを静脈内投与した。更にその2時間後に全てのマウスから血液を採取し、血清を得た。尚、マウスの体重、摂餌量、摂水量に変化は認められなかった。

⑤血中サイトカイン量の測定

前記③で得た血清から、サイトカインの一種であるインターロイキン-6（IL-6）の量を測定した。

測定方法は、蛍光ラベル化抗体を用いたFluorescence Linked immuno-Sorbent Assayを利用した市販の測定キットを使用した。

⑥血中GOT量の測定

前記③で得た血清から、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ活性（GOT）を測定した。

測定方法は、酸素ラベル化抗体を用いたEnzyme Linked Immuno-Sorbent Assayを利用した市販の測定キットを使用した。

A～Fのそれぞれの群について、8匹のマウスそれぞれについて測定した血中サイトカイン（IL-6）量の平均値と標準偏差を表1に示す。

尚、表1中の測定値は、血清1mlあたりのIL-6の量（ピコグラム単位）を表している。

【表 1】

群	8 匹のマウスの 測定値の平均	標準偏差
A	360349	93784
B	40845	11348
C	76772	58125
D	280986	97265
E	191646	91081
F	26473	15300

表 1 に示す様に、ブラジルカンゾウ抽出物を投与した B 群、C 群のマウスの血中 IL-6 の量は、投与なしの A 群、及び中国カンゾウ抽出物を投与した D 群、E 群に比べて、著しく減少しており、酢酸プレドニソンを投与した F 群に近い量である。

このことから、ブラジルカンゾウ抽出物は、酢酸プレドニソンに匹敵するサイトカイン産生抑制効果を奏することがわかる。

次に、A～F のそれぞれの群について、8 匹のマウスそれぞれについて測定した血中 GOT 活性の平均値と標準偏差を表 2 に示す。

尚、表 2 中の測定値の単位は、Kermen Units である。

【表 2】

群	8 匹のマウスの 測定値の平均	標準偏差
A	918.160	256.863
B	244.359	31.405
C	201.840	18.893
D	462.386	118.867
E	412.544	159.981
F	350.705	68.166

表 2 に示す様に、ブラジルカンゾウの抽出物を投与した B, C 群のマウスの血中 GOT 活性は、他のいずれの群の値より低い。

このことから、ブラジルカンゾウの抽出物は、中国カンゾウの抽出物、又は酢酸プレドニゾンよりも優れた肝機能保護・亢進作用があることがわかる。

(実験例 2)

実施例 2 及び比較例 2 で得られた抽出物の抗炎症作用と免疫抑制作用とを、コラーゲン誘発関節炎モデル実験により調べた。

①実験に用いるマウスの準備

実験には、DBJ/1J マウスを使用した。そして、それぞれ 6 匹のマウスから成る 6 群を、それぞれ G 群, H 群, I 群, J 群, K 群, L 群とした。

②マウスへのエマルジョン投与による関節炎の誘発 (免疫)

まず、濃度 8 mg/ml のコラーゲン溶液 (溶媒は、0.01 mol/L 酢酸を含むリン酸緩衝生理食塩水) と、超音波処理をした濃度 4 mg/ml の *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra を含む子牛胎児血清とを等量混合してエマルジョンを作成した。

次に、エーテル麻酔下、それぞれのマウスの頸背部皮内に、エマルジョンを 50 μ l (200 μ g/head) ずつ注射した (一次免疫)。

更に、一次免疫の 3 週間後、それぞれのマウスの尾根部皮内に、エマルジョンを 50 μ l (200 μ g/head) ずつ注射した (二次免疫)。

一次免疫と二次免疫により、それぞれのマウスには、関節炎が誘発された。

③マウスへのブラジルカンゾウ抽出物及び比較試料の投与

G 群のマウスには、薬物を含まない溶媒のみを投与した。

H 群のマウスには、実施例 2 で得られたブラジルカンゾウ抽出物を 6 mg/head となるように生理食塩水で希釈したものを、一次免疫後一日置きに、腹腔内に 1 ml ずつ投与した。

I 群のマウスには、実施例 2 で得られたブラジルカンゾウ抽出物を 12.5 m

g / h e a d となるように生理食塩水で希釈したものを、一次免疫後一日置きに、腹腔内に 1 m l ずつ投与した。

J 群のマウスには、比較例 2 で得られた中国産カンゾウ抽出物を 6 m g / h e a d となるように生理食塩水で希釈したものを、一次免疫後一日置きに、腹腔内に 1 m l ずつ投与した。

K 群のマウスには、比較例 2 で得られた中国産カンゾウ抽出物を 1 2 . 5 m g / h e a d となるように生理食塩水で希釈したものを、一次免疫後一日置きに、腹腔内に 1 m l ずつ投与した。

L 群のマウスには、対照薬の酢酸プレドニゾロン（塩野義製薬製）を 5 m g / K g となるように生理食塩水で懸濁したものを、一次免疫後一日置きに、腹腔内に 1 m l ずつ投与した。

尚、上記投与は、試験期間（一次免疫から 8 週間）を通して行った。

④マウスの体重測定

各群のマウスの体重を、一次免疫後、毎日測定し、群ごとの平均体重を算出した。その結果を図 2 に示す。

図 2 から明らかなように、ブラジルカンゾウ抽出物を投与した H 群と I 群では、平均体重の減少は全く見られず、特に、2 次免疫後においても平均体重の減少はなかった。

一方、投与を行わなかった G 群、中国カンゾウ抽出物を投与した J 群と K 群、及び酢酸プレドニゾロンを投与した K 群では、H 群、I 群に比べて、有意に平均体重が小さくなっていた。

このことから、ブラジルカンゾウ抽出物は、中国カンゾウ抽出物および酢酸プレドニゾロンに比べて、副作用が弱く、安全性が高いことが分かる。

⑤関節炎症状の評価（arthritis index）

各群のマウスについて、同一観察者が、関節炎の臨床症状を、0 ～ 5 の 6 段階（数値が大きいほど症状が重い）で評価し、各群ごとの平均値を算出した。この

評価は、一次免疫後後、0, 3, 4, 5, 6, 7, 及び8週目に行い、その結果を図3および表3に示す。尚、表3において、上段の数値は各群の平均値であり、下段の数値は標準偏差である。

【表3】

投与した 薬剤	群	投与量	1次 免疫時	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目
なし	G	—	0	0.688	1.313	3.125	2.688	2.688	2.688
			0	0.377	0.4	0.611	0.582	0.49	0.462
ブラジル カンゾウ	H	6mg	0	0	0.25	1.625	1.625	0.938	0.929
		/head	0	0	0.189	0.653	0.673	0.29	0.254
	I	12.5mg	0	0	0	0.9	1.2	0.8	0.6
		/head	0	0	0	0.9	0.846	0.339	0.367
中国 カンゾウ	J	6mg	0	0	0.5	2.833	2.75	2.583	2.167
		/head	0	0	0.5	0.843	0.588	0.396	0.307
	K	12.5mg	0	0	0.571	3	3.071	3.071	2.357
		/head	0	0	0.277	0.556	0.539	0.297	0.404
塩酸 プレドニゾン	L	5mg	0	0	0	0	0	0.125	0.125
		/head	0	0	0	0	0	0.125	0.125

図3および表3から明らかなように、ブラジルクンゾウ抽出物を投与した群（H群、I群）は、投与を行わなかったG群及び中国カンゾウ抽出物を投与したJ群とK群に比べて、関節炎症状の改善が見られた。

このことから、ブラジルクンゾウ抽出物には、中国カンゾウ抽出物よりも優れた抗炎症効果および免疫抑制効果があることがわかる。

また、ブラジルクンゾウ抽出物を投与したH群とI群については、一回あたりの投与量の多い（12.5mg/head）I群の方が、一回あたりの投与量の少ない（6mg/head）H群よりも症状の改善効果が高い。つまり、ブラジ

ルカンゾウ抽出物の関節炎症状の改善効果には、用量依存性が見られた。

⑥足蹠の腫脹 (food pad volume) の測定

各群のマウスについて、plethysmometer (TK-101 UNICOM) を用いて、左右の後肢足蹠容積を測定し、各群ごとの平均値を算出した。この評価は、一次免疫後、0, 3, 4, 5, 6, 7, 及び8週目に行い、その結果を図4および表4に示す。尚、図4の数値は、初期の後肢足蹠容積を基準とした相対値を示している。また、表4において、上段の数値は各群の平均値であり、下段の数値は標準偏差である。

【表4】

投与した 薬剤	群	投与量	1次 免疫時	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目
なし	M	—	100	112.9	111	143.3	141.2	124.7	122.7
			0	4.517	6.084	6.821	5.534	3.109	2.241
ブラジル カンゾウ	N	6mg	100	107.9	104	123.1	126.4	114	114.7
		/head	0	1.34	1.871	6.793	5.543	3.117	2.509
	O	12.5mg	100	107.3	101	117.8	121.7	116	112.4
		/head	0	3.588	2.527	6.113	6.04	3.417	2.478
中国 カンゾウ	P	6mg	100	100.9	100.7	130	148.6	124.6	123.4
		/head	0	3.644	4.638	12.752	8.55	4.338	4.846
	Q	12.5mg	100	105.4	101.5	150.8	130.7	122.2	124.4
		/head	0	1.287	3.145	7.663	6.619	4.528	4.313
塩酸 プレドニゾン	R	5mg	100	99.2	95.2	101.1	102.4	95.5	97.9
		/head	0	2.328	2.037	2.347	1.866	1.615	1.692

図4および表4から明らかなように、ブラジルクンゾウ抽出物を投与したH群とI群は、投与を行わなかったG群、及び中国カンゾウ抽出物を投与したJ群とK群に比べて、足蹠の腫脹の抑制効果が見られた。

特に、ブラジルクンゾウ抽出物の投与量が少ない (6 mg / head) I群でも、G群、J群、及びK群に比べて、足蹠の腫脹の抑制効果が見られた。

このことから、ブラジルカンゾウ抽出物には、中国カンゾウ抽出物よりも優れた抗炎症効果および免疫抑制効果があることがわかる。

(実験例 3)

実施例 2 及び比較例 2 で得られた抽出物の抗炎症作用と免疫抑制作用とを、ラットを用いた自己免疫性脳脊髄炎モデル実験により調べた。

①実験に用いるラットの準備

実験には、8 週齢雄生 DA ラットを使用した。そして、それぞれ 6 匹のラットから成る 6 群を、それぞれ M 群、N 群、O 群、P 群、Q 群、R 群とした。

②ラットへのエマルジョン投与による自己免疫性脳脊髄炎の誘発

まず、濃度 2 mg/ml のウシ Myeline Basic Protein (MBP) 溶液 (溶媒は、リン酸緩衝生理食塩水) と、超音波処理をした濃度 4 mg/ml の *Mycrobacterium tuberculosis* H37Ra を含む子牛胎児血清とを等量混合してエマルジョンを作成した。

次に、エーテル麻酔下、それぞれのラットの両後肢足趾部に、エマルジョンを $50 \mu\text{l}$ ずつ皮下注射して (つまり、ラット一匹あたり $100 \mu\text{l}$ ($100 \mu\text{g}$ MBP/head) を投与して)、自己免疫性脳脊髄炎を誘発した。

③ブラジルカンゾウ抽出物及び比較試料の投与

M 群のラットには、薬物を含まない溶媒のみを投与した。

N 群のラットには、実施例 2 で得られたブラジルカンゾウ抽出物を 25 mg/head となるように生理食塩水で希釈したものを、エマルジョン投与後 12 日間に渡って、毎日一回腹腔内に 1 ml ずつ投与した。

O 群のラットには、実施例 2 で得られたブラジルカンゾウ抽出物を 50 mg/head となるように生理食塩水で希釈したものを、エマルジョン投与後 12 日間に渡って、毎日一回腹腔内に 1 ml ずつ投与した。

P 群のラットには、比較例 2 で得られた中国産カンゾウ抽出物を 25 mg/head となるように生理食塩水で希釈したものを、エマルジョン投与後 12 日間

に渡って、毎日一回腹腔内に1 m l ずつ投与した。

Q群のラットには、比較例2で得られた中国産カンゾウ抽出物を50 mg / headとなるように生理食塩水で希釈したものを、エマルジョン投与後12日間に渡って、毎日一回腹腔内に1 m l ずつ投与した。

R群のラットには、対照薬の酢酸プレドニゾン（塩野義製薬製）を5 mg / Kgとなるように生理食塩水で懸濁したものを、エマルジョン投与後12日間に渡って、毎日一回腹腔内に1 m l ずつ投与した。

④脳脊髄炎の評価（Clinical score）

エマルジョンの投与後、毎日、各群のラットを観察し、自己免疫性脳脊髄炎の評価（Clinical score）を行った。この評価は、表5の基準に従って、0～5の6段階（数値が大きいほど症状が重い）で評価し、それぞれの群の平均値を算出した。尚、上記観察は、エマルジョン投与後25日間継続して行った。

【表5】

評価値	脳脊髄炎の Clinical score の評価基準
0	変化なし
1	尾の運動麻痺
2	後肢の不完全麻痺
3	後肢の完全麻痺および前肢の不完全麻痺
4	四肢の麻痺、失禁
5	死亡

評価の結果を図5に示す。図5から明らかなように、25 mg / headのブラジルカンゾウ抽出物を投与したN群は、投与中および投与後に、数匹のラットに発症がみられたものの、殆どのラットの発症は抑えられた。

また、50 mg / headのブラジルカンゾウ抽出物を投与したO群は投与中は完全に発症を抑制したが、投与後には症状が現れた。

一方、投与を行わなかったM群、および中国カンゾウを投与したP群、Q群は、

エマルジョン投与後7～8日目に発症し始め、11～12日目に症状がピークに達し、14日目には症状が消えた。ただし、中国カンゾウの投与量が多い（50 mg/head）Q群は、M群およびP群に比べて、わずかに症状は軽かった。

また、酢酸プレドニゾン投与したR群は、エマルジョン投与後8～11日目に、わずかな発症が見られた。

このことから、ブラジルカンゾウ抽出物には、中国カンゾウ抽出物よりも優れた抗炎症効果および免疫抑制効果があることがわかる。

（実験例4）

実施例3で得られたブラジルカンゾウ抽出物の分画成分である、B L. 1画分、B L. 2画分、及びB L. 3画分の免疫抑制作用を、ラットを用いた自己免疫性脳脊髄炎モデル実験により調べた。

実験方法は、基本的には前記実験例3と同様とした。

但し、ラットの群は5群として、それぞれ、B L. 1画分を投与した群、B L. 2画分を投与した群、B L. 3画分を投与した群、酢酸プレドニゾロンを投与した群、及び、何も投与しない群とした。

尚、B L. 1画分、B L. 2画分、及びB L. 3画分の一回あたりの投与量は6 mg/headとし、生理食塩水溶液として投与した。

また、酢酸プレドニゾロンの一回あたりの投与量は、5 mg/Kgとし、生理食塩水溶液として投与した。

図6に実験期間中の各群の体重変化を示す。

B L. 1画分、B L. 2画分、B L. 3画分を投与した群は、それぞれ、免疫後8日目以降において、コントロール群よりも5～10 g程度体重が重く推移した。

酢酸プレドニゾロンを投与した群は、他のいずれの群よりも体重の増加が少なかった。

また、図7に、脳脊髄炎に対する評価結果を示す。尚、評価基準は、上記表5

と同一である。

B L. 3画分を投与した群では、B L. 1画分を投与した群、B L. 2画分を投与した群、コントロール群のいずれに比べても、発症が強く抑制されており、B L. 2画分を投与した群では、コントロール群に比べて、わずかに発症が抑制されていた。

また、B L. 3画分を投与した群では、投与を終えた後に生じる、一時的な発症（例えば、実験例3のO群において、15, 16日目に生じる発症）が見られなかった。

この実験例4の結果は、ブラジルカンゾウ抽出物に含まれる成分のうち、B L. 1画分に含まれる成分（H P-20等の吸着クロマトグラフィー担体に保持されない多糖類等の極性成分）ではなく、B L. 3画分に含まれる、トリテルペロイド配糖体等の極性成分（例えばペリアンドリン類）が免疫抑制作用を有することを示している。

（実験例5）

前記実施例4又は5で得た精製ペリアンドリン（P D-I、P D-II、P D-III、P D-IV）の11βヒドロキシステロイド脱水素酵素活性に対する阻害作用を評価するために、精製ペリアンドリンのI C₅₀値（上記酵素の活性を50%阻害する濃度）を以下①～⑥の方法で測定した。

尚、11βヒドロキシステロイド脱水素酵素活性の阻害は、偽アルドステロン作用の原因であるとされている。

①11βヒドロキシステロイド脱水素酵素標品としてのラット肝ミクロソームを含む酵素溶液を以下のように調製した。

新鮮なラット肝を、氷冷下、0.25Mのショ糖溶液中でホモジナイズした後、4℃の温度下、10,000×gの条件で20分間遠心分離した。

核、ミトコンドリア、ライソゾームの細胞小器官を沈渣として分離した後、上清を更に、4℃の温度下、105,000×gの条件で60分間遠心分離し、ミク

ロソーム画分を沈殿として得た。

得られたミクロソーム画分を、0.25 Mショ糖溶液で懸濁して酵素溶液とし、酵素活性測定時まで -20°C で保存した。

②酵素活性の測定

まず、100 mM濃度のTris-HCl緩衝液(PH 8.0) 0.8 mlに、補酵素としてのNADP (オリエンタル酵母工業製) 1 mM、及び阻害剤として、所定濃度(2 ~ 1480 μM の範囲)となる量のPD-1を加えた溶液を調製した。

この溶液に、前記①で調製した酵素溶液0.02 mlを加え、 37°C で3分間ブレインベキュートした後、メタノールに溶解した5 mMのヒドロコルチゾン溶液0.02 mlを加えることにより、11 ベータヒドロキシステロイド脱水素酵素とPD-1との反応を開始させた。

30°C の温度下で、30分間反応させた後、0.5 mlの酢酸エチルを加えることにより反応を停止させた。

この溶液を遠心分離し、酢酸エチル層をエッペンドルフチューブに分取した。尚、この時、11 ベータヒドロキシステロイド脱水素酵素と基質ヒドロコルチゾンとの反応により生じるコルチゾンと基質ヒドロコルチゾンとは、酢酸エチル層に移行する。

更に、遠心分離後の水相に対して、上と同様の方法で、0.5 mlの酢酸エチルを加えて遠心分離し、酢酸エチル層を分取する工程を、更に2回繰り返した。

3回の抽出で得られた酢酸エチル層は、まとめて1つのエッペンドルフチューブに納め、遠心エバポレーターを用いて乾固させた。

③生成物コルチゾンの定量

上記②で乾固を行ったエッペンドルフチューブにメタノール0.2 mlを加え、一夜放置してコルチゾンを完全に溶解させて測定試料を調製し、HPLCを用いてコルチゾンを定量した。

具体的には、測定試料をHPLCに導入した時の、コルチゾンに相当するピークの面積と、標準液（0.1 mg/mlのコルチゾン-メタノール溶液）を5 μ l導入した時のピーク面積との比率から、試料中に含まれるコルチゾンの量を算出した。

尚、HPLCの測定条件は以下のようにした。

固定相：Nova PakカートリッジC18、3.9 \times 150 mm（日本ウォーターズ製）

移動相：0.1%トリフルオロ酢酸を含む45%メタノール水溶液（アイソクラティック）

流速：0.5 ml/min

検出：UV 245 nm

インジェクション量：5 μ l

④コルチゾンの量から、以下の計算式に従って、11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素の相対活性（初期の活性に対して、阻害剤との反応後に残っている活性の割合）を算出した。

$$\text{相対活性} = ((C_I - C_{BL}) / (C_T - C_{BL})) \times 100 (\%)$$

C_T ；阻害剤を加えない時に生じるコルチゾン生成量

C_I ；阻害剤存在下に生じるコルチゾン生成量

C_{BL} ；酵素を加えない時のコルチゾン量

⑤阻害剤として、PD-Iの代わりに、PD-II、PD-III、PD-IV、及びグリチルリチンを加えた場合の相対活性の測定を、前記①～④と同様に行った。

尚、相対活性の測定における阻害剤の濃度は、PD-I、PD-II、PD-III、PD-IVについては、2～1480 μ Mの範囲内の所定の濃度とし、また、グリチルリチンについては、0.2～445 μ Mの範囲内の所定の濃度とした。

また、阻害剤を加えない系をコントロールとし、基質を加えない系をブランクとした。

⑥図6に示す様に、それぞれの阻害剤の濃度と、相対活性との関係をプロットし、相対活性が50%となる阻害剤の濃度を、その阻害剤のIC₅₀とした。

測定結果としては、グリチルリチンのIC₅₀値は26.2 μ Mであるのに対し、PD-I、PD-II、PD-III、PD-IVのIC₅₀値は、それぞれ、214 μ M、150 μ M、581 μ M、240 μ Mであり、1オーダー高かった。

つまり、PD-I、PD-II、PD-III、PD-IVの阻害活性は、グリチルリチンの5分の1～20分の1程度であった。

従って、精製ペリアンドリンは、11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性を阻害しにくいので、例えば、精製ペリアンドリンを含む製品（サイトカイン産生抑制剤、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、医薬品、化粧品、食品、食品素材）を使用しても、11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性の阻害が原因とされる、偽アルドステロン症が生じることがない。

（実験例6）

実施例4または5で得られたPD-I、PD-II、PD-III、PD-IVのサイトカイン産生抑制作用及び肝機能保護・亢進作用を、前記実験例1と同様に調べてみた。

但し、ラットの群は6群として、それぞれ、PD-Iを投与した群、PD-IIを投与した群、PD-IIIを投与した群、PD-IVを投与した群、酢酸プレドニゾロンを投与した群、及び、薬物を含まない溶媒のみを投与した群とした。

尚、PD-I、PD-II、PD-III、PD-IVの一回あたりの投与量は0.1～3 mg/Kgとした。

また、酢酸プレドニゾロンの一回あたりの投与量は、5 mg/Kgとした。

PD-I、PD-II、PD-III、PD-IVは、いずれもサイトカイン産生抑制作用及び肝機能保護・亢進作用を示しており、これらの成分は、少なくとも、ブラジルカンゾウ抽出物の活性成分の一部であることが判った。

更に、実験例2及び実験例3で示したコラーゲン誘発関節炎モデル実験及び自

己免疫性脳脊髄炎モデル実験について、実施例 4 で得られた PD-I、PD-II、PD-III、PD-IV を用いて同様に行った結果、ブラジルカンゾウ抽出物と同様に、症状を軽減する効果が得られた。

このことから、精製ペリアンドリン（PD-I、PD-II、PD-III、PD-IV）に抗炎症効果及び免疫抑制効果があることが判った。

尚、本発明は上記の形態に何等限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々の形態で実施することができる。

例えば、ブラジルカンゾウの抽出工程において、抽出溶媒はエタノールに限定されず、他の抽出溶媒（例えば、水、メタノール、イソプロパノール、イソブタノール、*n*-ヘキサノール、メチルアミルアルコール、2-エチルブタノール、*n*-オクチルアルコール等のアルコール類、グリセリン、エチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ヘキシレングリコール等の多価アルコール又はその誘導体、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、*n*-ブチルエーテル等のエーテル類、石油エーテル、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、*n*-ブタン、*n*-オクタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、四塩化炭素、クロロホルム、トリクロロエチレン、ベンゼン、トルエン等の非極性溶媒）が使用できる。

産業上の利用可能性

ブラジルカンゾウ抽出物又はペリアンドリン類を、サイトカイン産生抑制剤として使用することにより、慢性関節リウマチ等の諸疾患の炎症を抑制することが可能であり、また、肝機能保護・亢進剤、抗炎症剤、および免疫抑制剤として使

用することができる。更に、ブラジルカンゾウ抽出物を含む食品、化粧品、甘味料及び食品素材も、上記の効果を奏する。

請 求 の 範 囲

1. ペリアンドリン類を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤。
2. ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制剤。
3. 前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項 2 に記載のサイトカイン産生抑制剤。
4. 前記請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を、抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する医薬品。
5. 前記請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を、抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する化粧品。
6. 前記請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を、抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する食品。
7. 前記請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制剤を、抗炎症、抗アレルギー、又は抗アトピー有効成分として含有する食品素材。
8. ペリアンドリン類を有効成分として含有する肝機能保護・亢進剤。
9. ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を、有効成分として含有する肝機能保護・亢進剤。
10. 前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項 9 に記載の肝機能保護・亢進剤。
11. 前記請求項 8 ～ 10 のいずれかに記載の肝機能保護・亢進剤を、肝機能保護・亢進有効成分として含有する医薬品。
12. 前記請求項 8 ～ 10 のいずれかに記載の肝機能保護・亢進剤を、肝機能保護・亢進有効成分として含有する食品。
13. 前記請求項 8 ～ 10 のいずれかに記載の肝機能保護・亢進剤を、肝機能保護・亢進有効成分として含有する食品素材。

14. ペリアンドリン類を有効成分として含有する抗炎症剤。
15. ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を有効成分として含有する抗炎症剤。
16. 前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項15に記載の抗炎症剤
17. ペリアンドリン類を有効成分として含有する免疫抑制剤。
18. ブラジルカンゾウ抽出物またはその抽出物に含まれる一種以上の成分を有効成分として含有する免疫抑制剤。
19. 前記一種以上の成分がペリアンドリン類を含有する成分であることを特徴とする前記請求項18に記載の免疫抑制剤
20. 前記請求項14～16のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含有する医薬品。
21. 前記請求項14～16のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含有する化粧品。
22. 前記請求項14～16のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含有する食品。
23. 前記請求項14～16のいずれかに記載の抗炎症剤を抗炎症有効成分として含有する食品素材。
24. 前記請求項17～19のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する医薬品。
25. 前記請求項17～19のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する化粧品。
26. 前記請求項17～19のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する食品。
27. 前記請求項17～19のいずれかに記載の免疫抑制剤を免疫抑制有効成分として含有する食品素材。

1/8

FIG.1

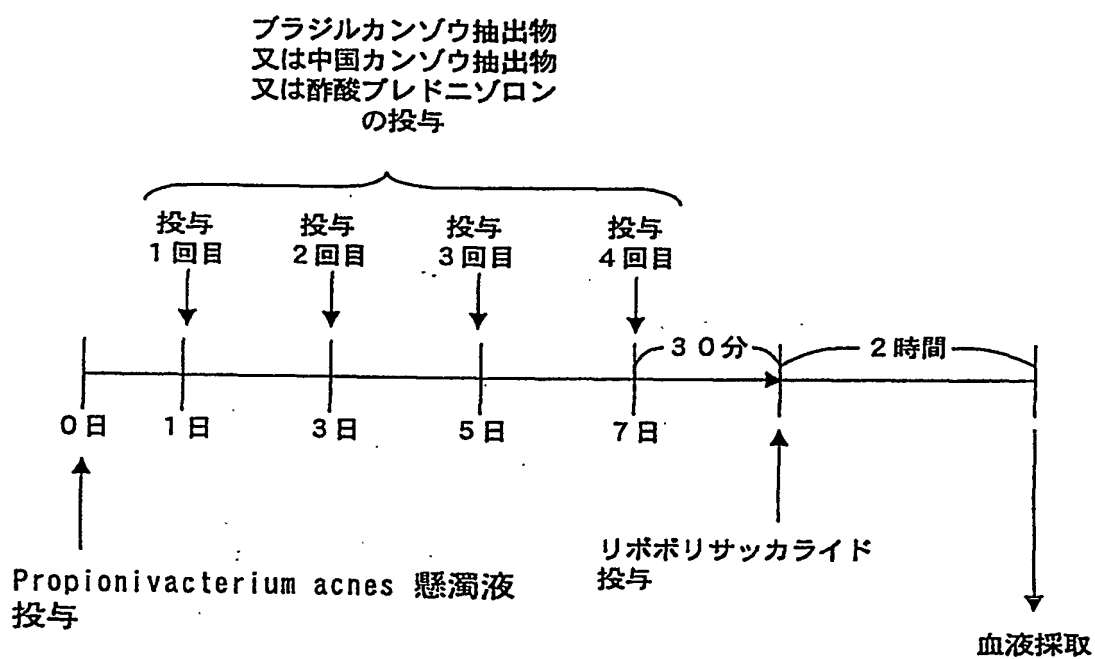


FIG.3

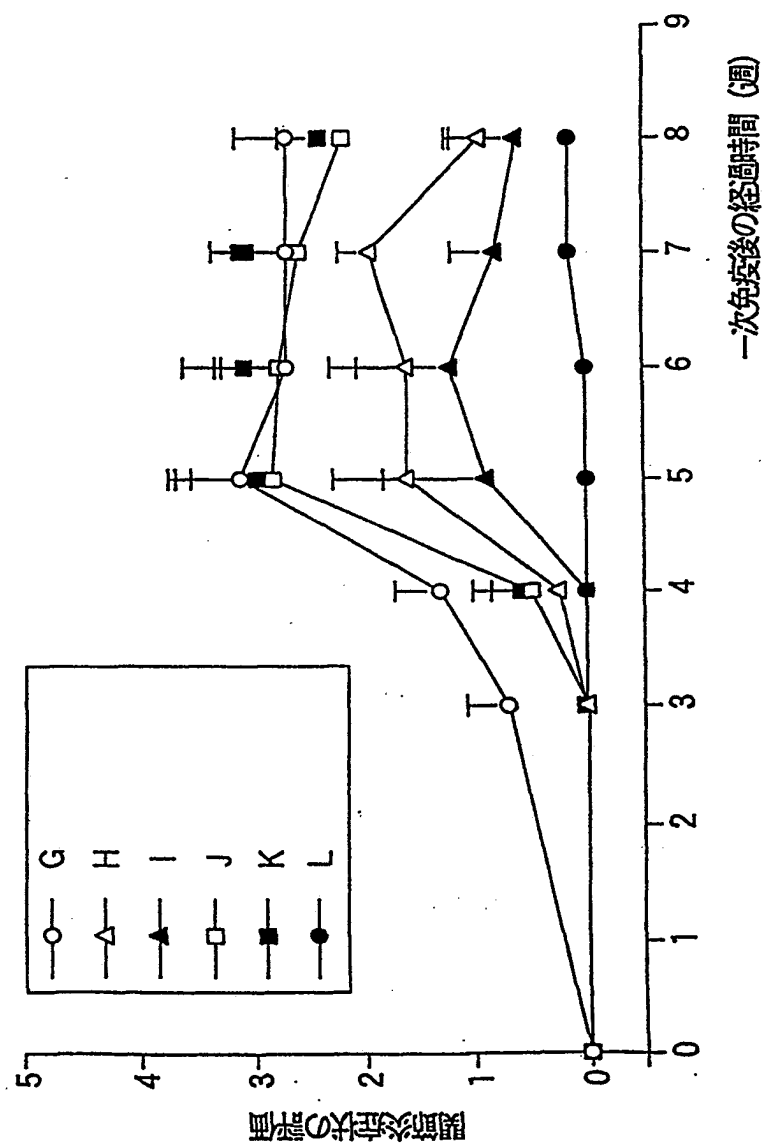


FIG.4

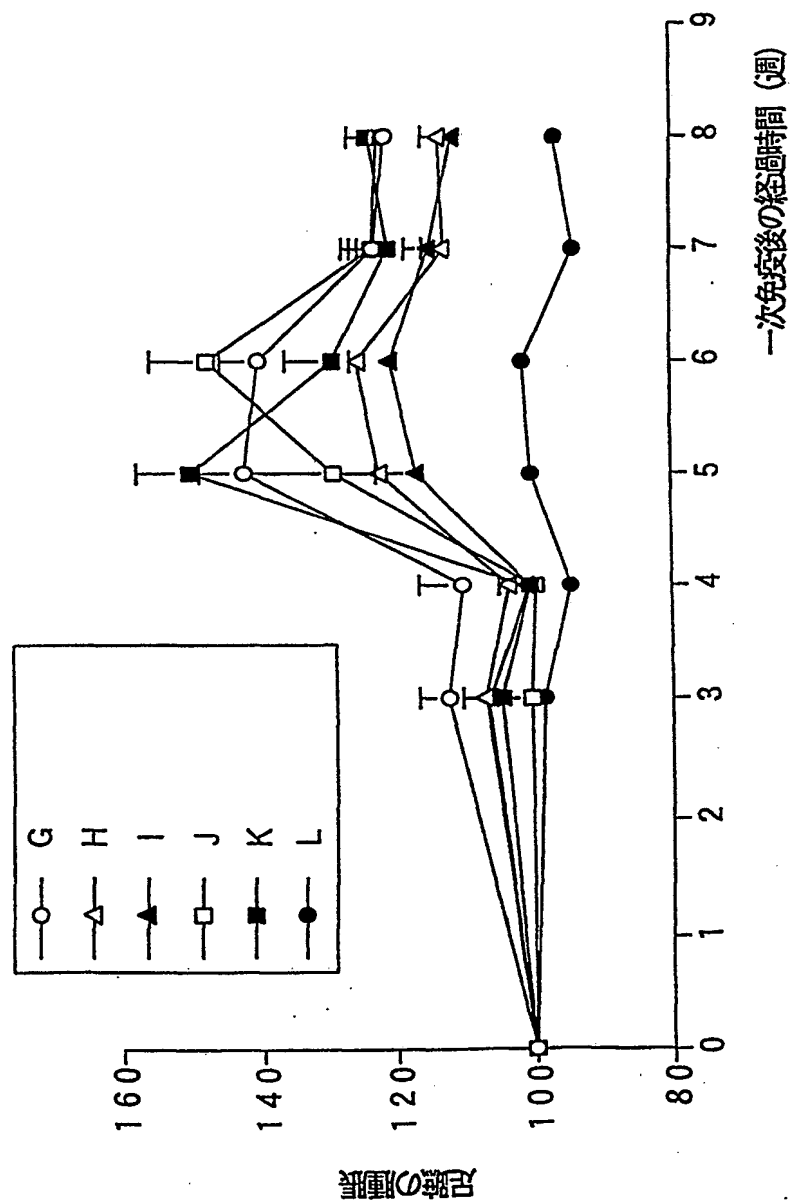
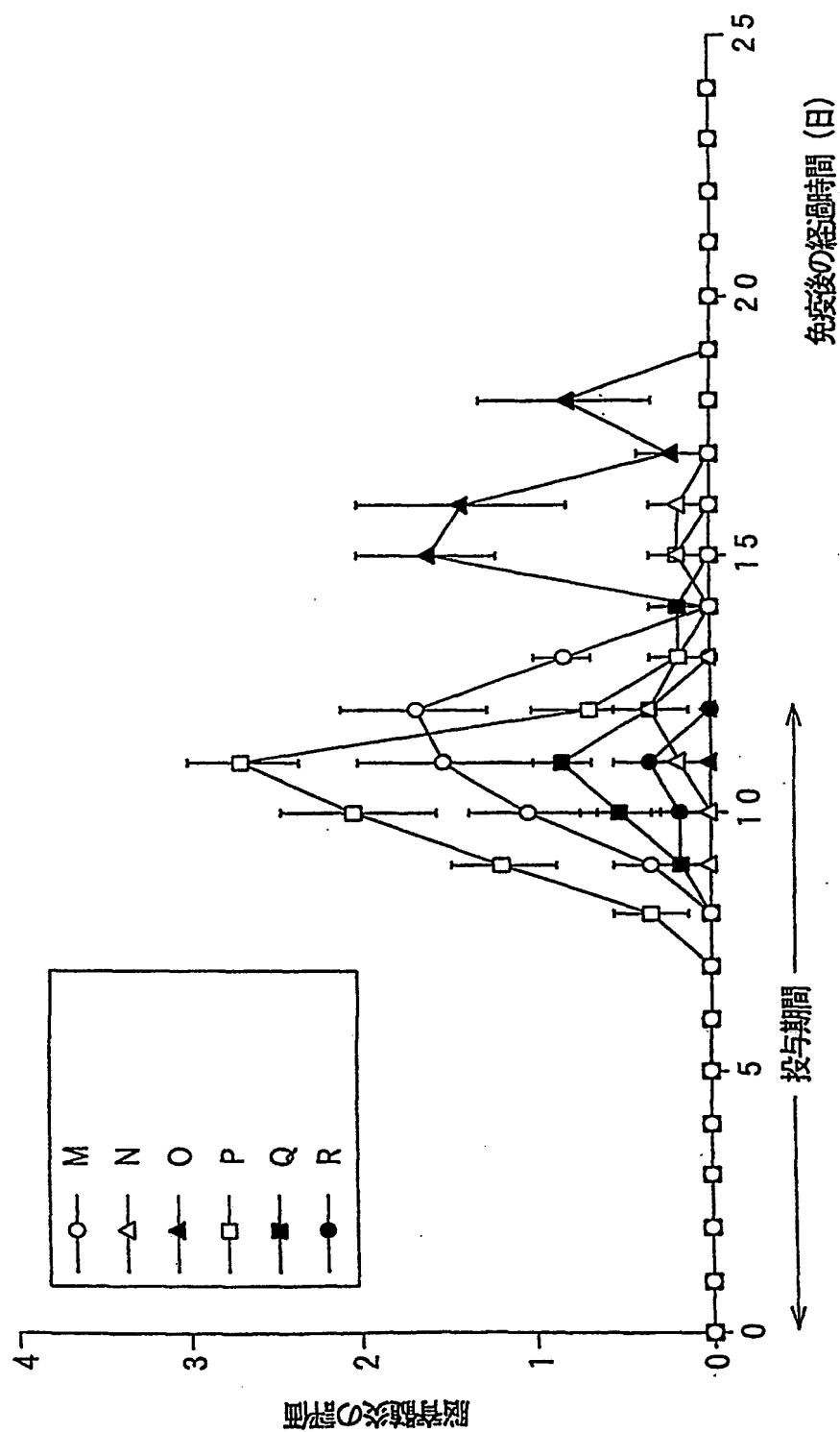
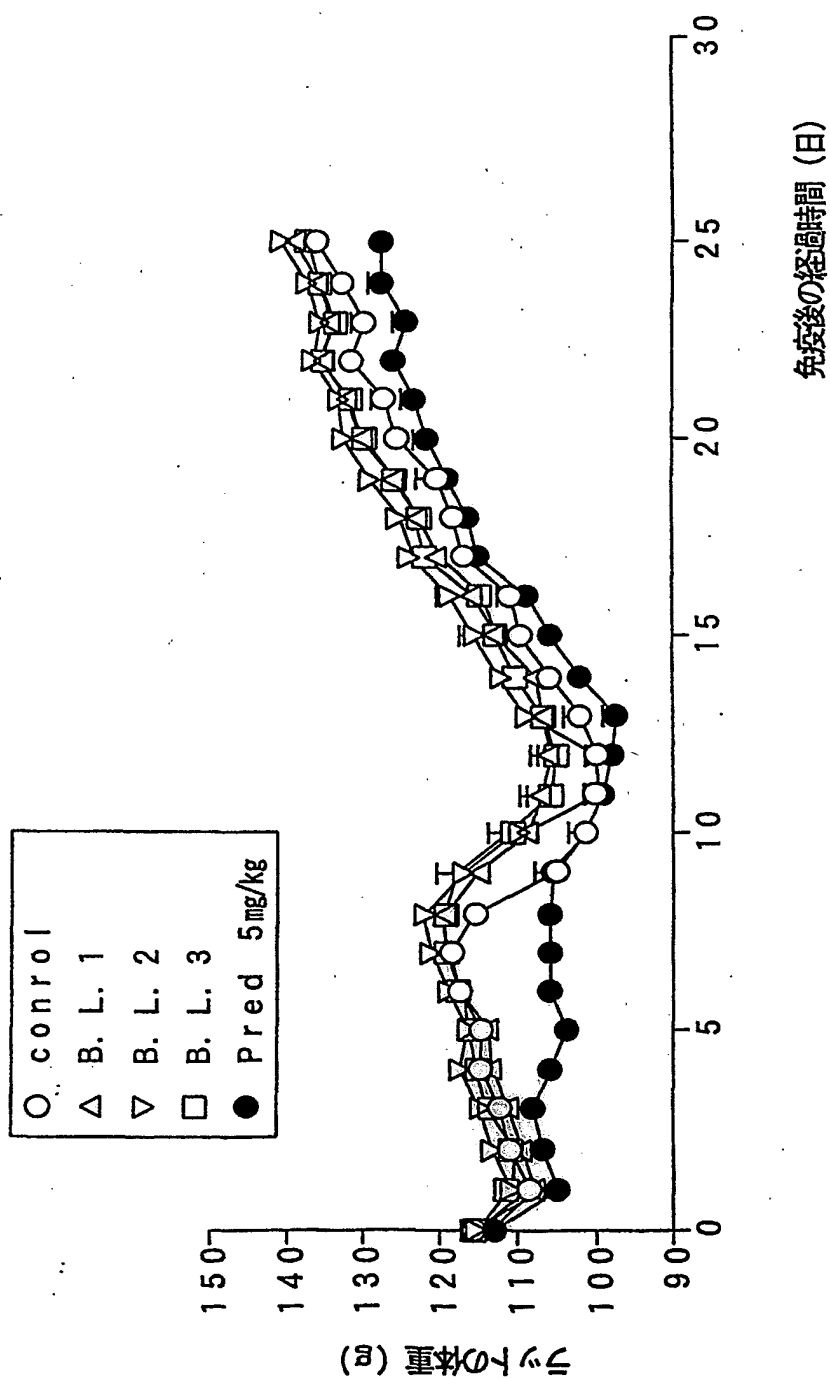


FIG.5



6/8

FIG. 6



7/8

FIG.7

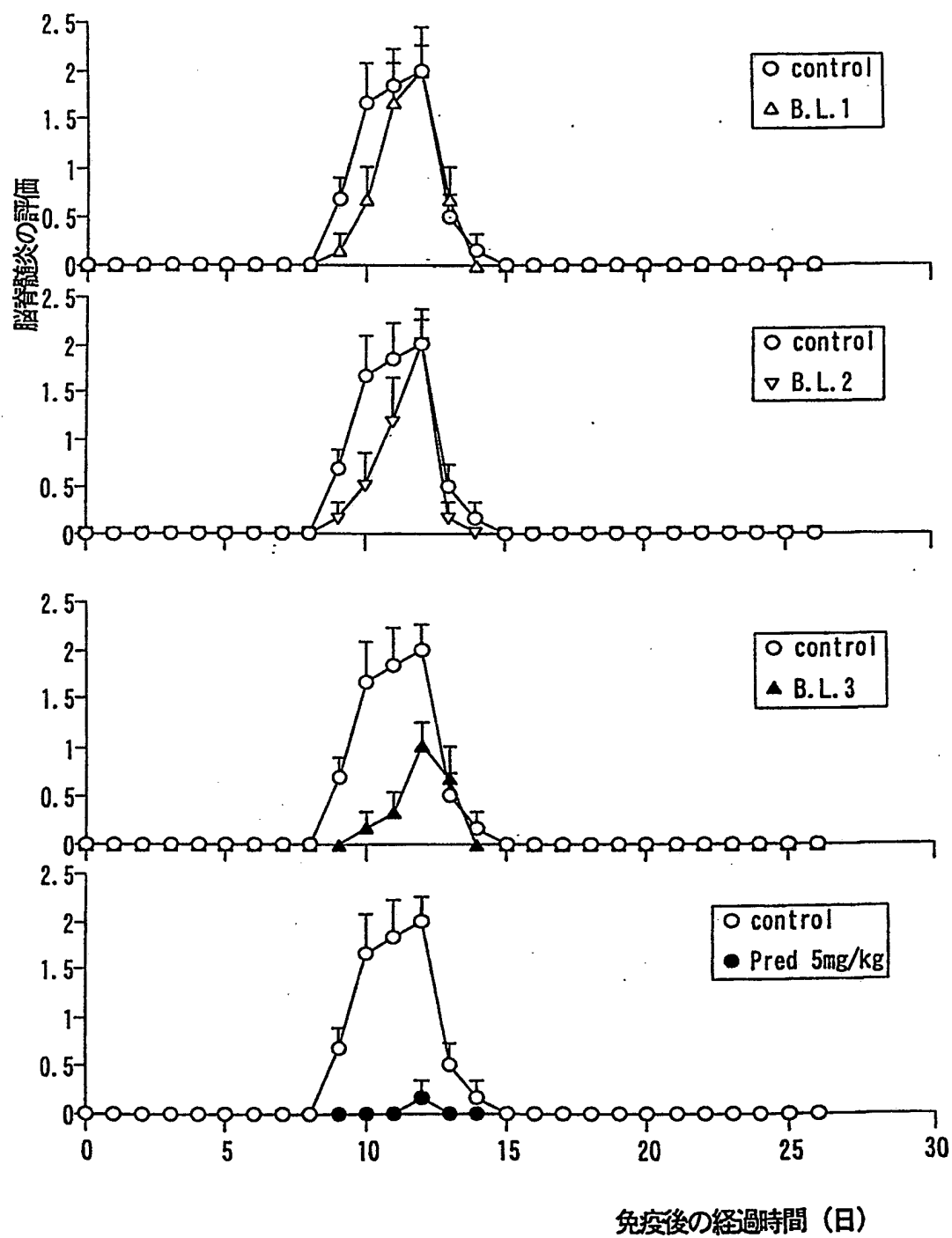
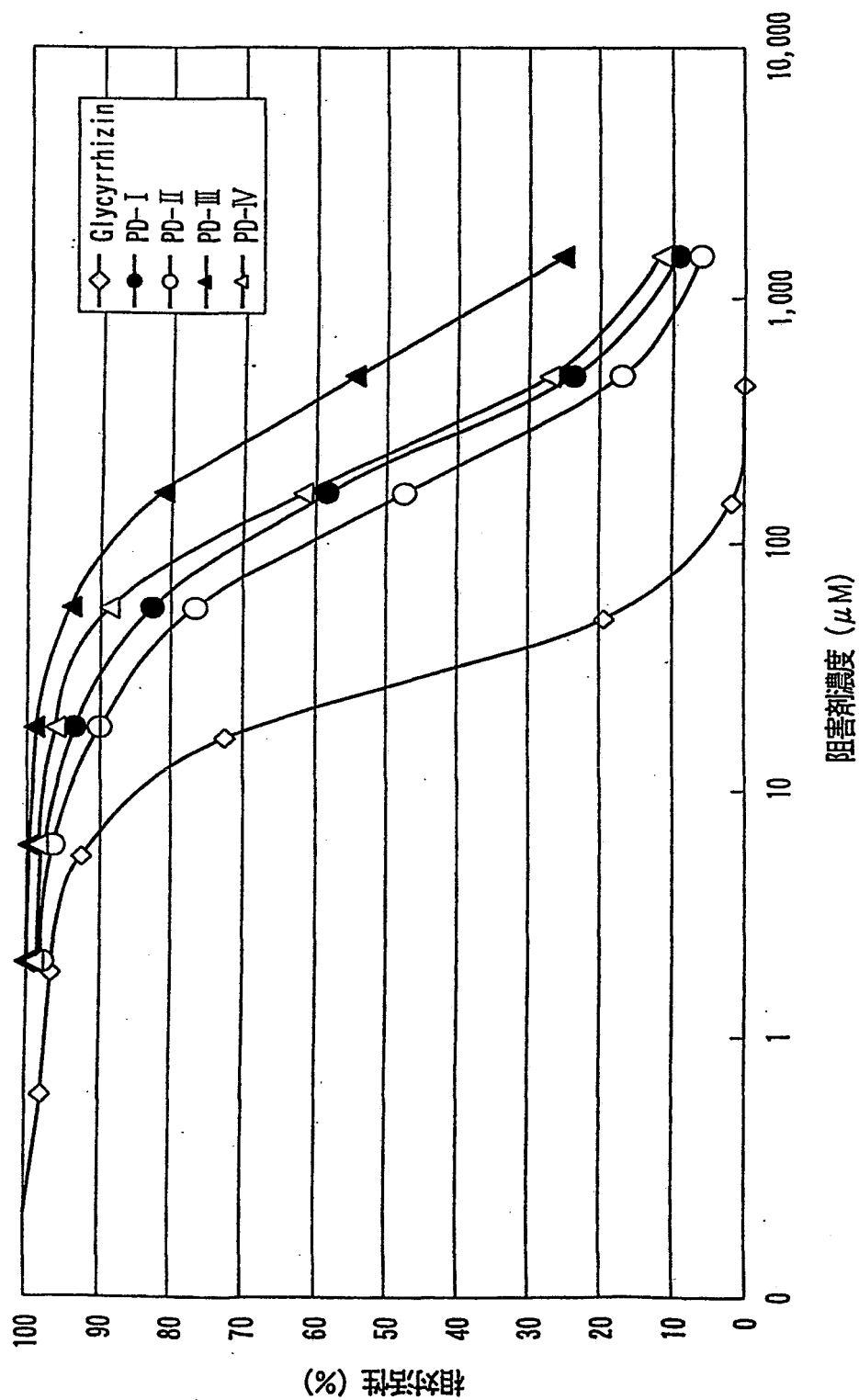


FIG.8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K35/78, 7/00, 31/70, A61P1/16, 29/00, 37/06, 43/00, A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K35/78, 7/00, 31/70, A61P1/16, 29/00, 37/06, 43/00, A23L1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP 2001-151679 A (Tama Biochemistry Co., Ltd.), 05 June, 2001 (05.06.01) (Family: none)	4-8, 14-16 20-23
X	JP 8-53360 A (Suntory Limited), 27 February, 1996 (27.02.96) (Family: none)	4-8, 14-16 20-23
Y	GB 2019407 A (Yamasa Shoyu Kabushiki Kaisha), 31 October, 1979 (31.10.79), & DE 2915160 A & FR 2422684 A & US 4320225 A & JP 54-135800 A & JP 55-94396 A & JP 55-94397 A	1-27
A	JP 58-213720 A (Maruzen Kasei K.K.), 12 December, 1983 (12.12.83) (Family: none)	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 07 September, 2001 (07.09.01)

Date of mailing of the international search report
 18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/05044

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/78, 7/00, 31/70, A61P1/16, 29/00, 37/06, 43/00
A23L1/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/78, 7/00, 31/70, A61P1/16, 29/00, 37/06, 43/00
A23L1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP 2001-151679 A(タマ生化学株式会社)5.6月.2001(05.06.01) (ファミリーなし)	4-8, 14-16 20-23
X	JP 8-53360 A(サントリー株式会社)27.2月.1996(27.02.96)(ファ ミリーなし)	4-8, 14-16 20-23
Y	GB 2019407 A(YAMASA SHOYU KABUSHIKI KAISYA)31.10月.1979(31. 10.79)&DE 2915160 A&FR 2422684 A&US 4320225 A&JP 54-135800 A &JP 55-94396 A&JP 55-94397 A	1-27
A	JP 58-213720 A(丸善化成株式会社)12.12月.1983(12.12.83)(ファ ミリーなし)	1-27

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.09.01

国際調査報告の発送日

18.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

4C

8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452